

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IX

Ottobre 2006

numero 8

APPUNTI DI TERAPIA

I chinolonici in età pediatrica

Giorgio Bartolozzi

*Membro della Commissione Nazionale Vaccini***Indirizzo per corrispondenza:** bartolozzi@unifi.it

Il primo chinolonico entrato nell'uso in medicina negli anni '60, come agente antibatterico, è stato l'acido nalidixico; dopo di questo sono state introdotte sul mercato altre generazioni di chinolonici (*Tabella 1*), alcune delle quali molto diffuse nella pratica clinica corrente.

Tabella 1. Generazioni di fluorochinolonici: uso negli adulti e in pediatria, secondo la Food and Drug Administration

Fluorochinolonici	Uso negli adulti	Indicazioni pediatriche (FDA)
Prima generazione Acido nalidixico	Limitato	Nessuno
Seconda generazione Ciprofloxacina Levofloxacina Enoxacina Flerofloxacina Ofloxacina Lomefloxacina Norfloxacina	Diffuso Diffuso Limitato Limitato Limitato Limitato Limitato	Trattamento postesposizione all'antrace per inalazione; infezioni delle vie urinarie complicate Nessuno Nessuno Nessuno Nessuno Nessuno Nessuno
Terza generazione Gatifloxacina Gemifloxacina Grepafloxacina Sparfloxacina	Non disponibile correntemente Limitato Sospeso Sospeso	Nessuno
Quarta generazione Moxifloxacina Trovafloracina	Diffusa Sospesa	Nessuna

Alcuni fluorochinolonici non sono più disponibili e altri sono di uso limitato. Al momento attuale la ciprofloxacina, la levofloxacina, la gatifloxacina e la moxifloxacina sono i più diffusi nel trattamento degli adulti. Nello studio dei fluorochinolonici venne riscontrato inizialmente che essi colpivano la cartilagine negli animali giovani, sviluppando delle artropatie. Sebbene la patogenesi sia ancora sconosciuta, il rilievo di un'artropatia irreversibile negli animali è stato rilevato con la maggior parte dei fluorochinolonici. Il pericolo di un'artropatia nei bambini ha limitato l'uso di questi farmaci in pediatria.

Tuttavia esistono numerose pubblicazioni sul trattamento con fluorochinolonici nei bambini:

- Broncopolmoniti in fibrocistici, colonizzati con la *Pseudomonas aeruginosa*
- Infezioni complicate delle vie urinarie
- Otite media cronica purulenta, associata alla *Pseudomonas aeruginosa*
- Osteocondrite, attribuibile alla *Pseudomonas aeruginosa*
- Shigellosi
- Salmonellosi invasive
- Infezioni da *Campylobacter jejuni*
- Profilassi durante i periodi di neutropenia
- Terapia empirica in soggetti febbrili
- Bambini neutropenici con cancro
- Pazienti con setticemia o meningite da gram-negativi multifarmaco-resistenti
- Malattie da micobatteri resistenti, in associazione ad altri farmaci

In tutti questi bambini non sono state notate artropatie, uguali a quelle riscontrate negli animali: se una manifestazione muscolo-scheletrica è insorta, essa è sempre stata reversibile. Nonostante le limitatissime indicazioni ufficiali all'uso dei fluorochinolonici in pediatria (trattamento post-esposizione nell'antrace), le prescrizioni in soggetti al di sotto dei 18 anni furono negli Stati Uniti ben 520.000 nel 2002, di cui 13.800 per bambini da 2 a 6 anni e 2750 per bambini di età inferiore ai due anni (Committee on Infectious Diseases. The use of systemic fluoroquinolones. *Pediatrics* 2006;118:1287-92).

LA RESISTENZA AI FLUOROCHINOLONICI

L'aumento nell'uso dei fluorochinolonici a qualunque età ha portato a un corrispondente aumento della resistenza batterica a questi farmaci. Uno studio nei fibrocistici ha dimostrato che dopo 14 giorni di trattamento la sensibilità della *Pseudomonas aeruginosa* era diminuita dal 100% al 45%. La resistenza dello *Streptococcus pneumoniae* è passata nell'arco di qualche anno dallo 0,3% al 6-12%. Parallelamente è stata dimostrata una resistenza in aumento per altri batteri.

ARTROPATIE NEI PAZIENTI PEDIATRICI

Nonostante esistano dichiarazioni del contrario, i fluorochinolonici si associano a eventi avversi muscolo-scheletrici nei bambini.

In Francia la pefloxacina è stata largamente usata ed è stato riscontrato che essa determina artralgie/artriti nei bambi-

ni e negli adulti. Dopo 6 settimane di trattamento con ciprofloxacina per infezioni delle vie urinarie complicate, il 9,3% dei bambini (31 su 335) presentarono eventi avversi muscolo-scheletrici, contro il 6% nel gruppo controllo (23 su 349). In tutti i casi le manifestazioni furono lievi e transitorie.

RACCOMANDAZIONI

L'uso inappropriato dei fluorochinoloni in bambini o adulti è facile si associ con un'aumentata resistenza batterica a questi farmaci.

L'uso di un fluorochinolone in un bambino o adolescente può essere giustificato in speciali circostanze, dopo aver accuratamente vagliato il rischio e i benefici per il singolo paziente. Sebbene non ci siano sicure evidenze che si sviluppino negli umani lesioni articolari dovute ai fluorochinoloni, non si può escludere la possibilità che di rado esse possano verificarsi.

Le **circostanze** nelle quali i fluorochinoloni possono essere **usati** sono:

- le infezioni causate da patogeni multi-resistenti che non hanno un'alternativa terapeutica sicura ed efficace
- l'impossibilità a un trattamento efficace per via parenterale e la non disponibilità di un altro farmaco efficace per via orale.

Gli **usi appropriati** debbono essere **limitati** a:

- esposizione a un aerosol di *Bacillus anthracis* (evidenza III della Tabella 2);
- infezioni delle vie urinarie dovute alla *Pseudomonas aeruginosa* o ad altri agenti multifarmaco-resistenti (evidenza II-2);
- otite media purulenta cronica od otite maligna esterna da *Pseudomonas aeruginosa* (evidenza II-3);
- Osteomielite acuta o cronica od osteocondrite, causata dalla *Pseudomonas aeruginosa* (da non usare per la prevenzione) (evidenza grado III);
- Peggioramento della situazione polmonare in pazienti con fibrosi cistica, colonizzati con la *Pseudomonas aeruginosa* che possono essere trattati in ambulatorio (evidenza II-2);
- Infezioni da micobatteri causate da agenti che si sappia siano suscettibili ai fluorochinoloni (evidenza grado III);
- Infezioni da gram negativi in pazienti immunocompromessi, nei quali si desidera fare una terapia orale e sia presente resistenza per altri agenti alternativi (evidenza II-1);
- Infezioni dell'intestino, causate da *Shigella*, *salmonella*, *Vibrio cholerae* o *C. jejuni* multifarmaco-resistenti;
- Setticemia batterica documentata o meningite attribuibile a microrganismi con resistenza in vitro a farmaci riconosciuti utili, o in lattanti o bambini immunocompromessi nei quali la terapia parenterale con altri antibiotici sia fallita (evidenza III);
- Infezioni gravi attribuibili a patogeni fluorochinoloni-sensibili in bambini allergici, in modo pericoloso per la vita, a farmaci alternativi.

Tabella 2. Qualità dell'evidenza

Grado	Evidenza
I	Prova ottenuta da almeno una ricerca controllata, randomizzata in modo appropriato
II-1	Prova ottenuta da prove ben disegnate senza randomizzazione
II-2	Prova ottenuta da studi di coorte o caso controllo ben disegnati, preferibilmente da più di un centro o da gruppi di ricerca
II-3	Prova ottenuta da serie multiple con o senza l'intervento; risultati drammatici in esperimenti non controllati (come i risultati del trattamento con la penicillina nel 1940) possono essere considerati come questo tipo di prova
III	Opinioni di autorità che meritano rispetto, che si basano su esperienze cliniche, studi descrittivi e case report o report di comitati di esperti.

CONSIDERAZIONI PERSONALI

Dalla lettura dell'articolo del *Committee on Infectious Disease* si ha l'impressione che per gli estensori della pubblicazione sia più importante limitare l'uso dei fluorochinoloni nei bambini per evitare l'induzione della resistenza agli antibiotici piuttosto che per il pericolo di determinare una sofferenza articolare. Le esperienze riportate sono numerosissime, come altrettanto numerosi sono i casi trattati: in un anno (il 2002) 520.000 prescrizioni in soggetti al di sotto dei 18 anni, di cui una buona parte in bambini di pochi anni: in nessun caso è stata rilevata una lesione cronica permanente. Da tutte queste esperienze gli eventi avversi articolari nei bambini e negli adolescenti sono risultati simili, come incidenza e come gravità, a quelli riscontrati negli adulti, per i quali la prescrizione dei fluorochinoloni non ha alcuna limitazione.

Ma per i bambini le limitazioni invece sono numerose e pesanti: la via libera all'uso dei fluorochinoloni riguarda soprattutto la *Pseudomonas aeruginosa* e il *Bacillus anthracis* inalato per aerosol. Una frase, che ho già riportato in precedenza, blocca sul nascere qualsiasi tentativo di uso dei fluorochinoloni nei bambini e negli adolescenti: «sebbene non ci siano sicure evidenze che si sviluppino negli umani lesioni articolari dovute ai fluorochinoloni, non si può escludere la possibilità che di rado esse possano verificarsi».

A chi verrebbe in mente di usarli nei bambini dopo questa affermazione, in situazioni diverse da quelle precedentemente ricordate?